

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 7 月 22 日 (22.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/060364 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/196, 31/198, 31/375, 9/08, 9/20, 7/00, 7/48, A61P 17/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/017050
- (22) 国際出願日: 2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-381304
2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋三丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森本 佳伸 (MORIMOTO, Yoshinobu) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋三丁目 1 4 番 1 0 号 第一製薬株式会社内 Tokyo (JP). 輪竹 麻美 (WATAKE, Asami) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋三丁目 1 4 番 1 0 号 第一製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小栗 昌平, 外 (OGURI, Shohel et al.); 〒107-6013 東京都港区赤坂一丁目 1 2 番 3 2 号 アーク森ビル 1 3 階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SKIN LIGHTENING COMPOSITION

(54) 発明の名称: 美白用組成物

(57) Abstract: A composition comprising tranexamic acid or its salt (i) and L-cysteine or its derivative or a salt thereof (ii) optionally together with L-ascorbic acid or its derivative or a salt thereof (iii).

(57) 要約: (i) トラネキサム酸またはその塩、および (ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩、および必要に応じて (iii) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。

明 細 書

美白用組成物

技術分野

本発明は新規な組成物、より詳しくは美白用組成物（美白剤）に関する。

背景技術

シミ、そばかす、日やけ、色黒やステロイド等の薬物による皮膚の黒化症などの色素沈着症は、皮膚にメラニン色素が過剰に沈着して生じるものである。メラノサイト中の細胞質顆粒メラノソームで、チロシンがチロシナーゼにより酸化されて、ドーパ、ドーパキノンが生合成され、更にドーパキノンは紫外線による自動酸化によってインドールキノン等になり、複雑な経路を経てメラニンが生合成されることが知られている。このような色素沈着症は、特に女性にとって美容上好ましくないものである。

従来より、色素沈着症の予防・治療剤（美白剤）として、L-アスコルビン酸やその誘導体（特開昭49-86554号参照）、コウジ酸（特開昭53-3538号公報参照）、L-システイン（特開昭59-128320号公報参照）、アルブチン（特開昭60-56912号公報参照）、ウワウルシ（*Arctostaphylos uva-ursi*）やその抽出物（特開平6-166609号公報参照）やトラネキサム酸とアスコルビン酸の合剤（特開平4-243825号公報）等が知られている。

しかしながら、上述のものはその効果の点等で必ずしも満足できるものではなかった。

発明の開示

本発明は、より効果に優れた美白用組成物（美白剤）を提供するものである。

本発明者らは、鋭意研究を行った結果、トラネキサム酸またはその塩、およびＬ－システイン、その誘導体またはそれらの塩を併用すると、優れた美白効果を示すことを新たに見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下のものに関する。

- (1) (i) トラネキサム酸またはその塩、および (i i) L－システイン、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。
- (2) 1日当たりの投与（服用）量として、(i) トラネキサム酸またはその塩を50～2500mg、および (i i) L－システイン、その誘導体またはそれらの塩を30～750mg含有する組成物。
- (3) トラネキサム酸およびL－システインを含有する組成物。
- (4) 1日当たりの投与（服用）量として、トラネキサム酸を50～2500mg、およびL－システインを30～750mg含有する組成物。
- (5) (i) トラネキサム酸またはその塩、(i i) L－システイン、その誘導体またはそれらの塩、および (i i i) L－アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。
- (6) 1日当たりの投与（服用）量として、(i) トラネキサム酸またはその塩を50～2500mg、(i i) L－システイン、その誘導体またはそれらの塩を30～750mg、および (i i i) L－アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を50～3000mg含有する組成物。
- (7) トラネキサム酸、L－システインおよびL－アスコルビン酸を含有する組成物。
- (8) 1日当たりの投与（服用）量として、トラネキサム酸を50～2500mg、L－システインを30～750mg、およびL－アスコルビン酸を50～3000mg含有する組成物。

(9) 美白用である上記(1)～(8)のいずれか1つに記載の組成物。

(10) 色素沈着症の予防および／または治療用である上記(1)～(8)のいずれか1つに記載の組成物。

(11) 剤形が経口投与製剤である上記(1)～(10)のいずれか1つに記載の組成物。

(12) (i) トラネキサム酸またはその塩、および(ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩を投与することを特徴とする美白方法。

(13) (i) トラネキサム酸またはその塩、および(ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩を投与することを特徴とする色素沈着症の処置方法。

(14) (i) トラネキサム酸またはその塩、(ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩、および(iii) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を投与することを特徴とする美白方法。

(15) (i) トラネキサム酸またはその塩、(ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩、および(iii) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を投与することを特徴とする色素沈着症の処置方法。

発明を実施するための最良の形態

本発明にかかるトラネキサム酸（トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸）またはその塩は、公知の化合物であり、その入手方法としては、市販品を用いてもよく、また公知の方法に基づき製造することもできる。

トラネキサム酸の塩としては、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等を挙げることができる。本発明においては、トラネキサム酸またはその塩としては、トラネキサム酸が好ましい。

また、本発明にかかるＬ－システイン、その誘導体またはそれらの塩も、公知の化合物であり、その入手方法としては、市販品を用いてもよく、また公知の方法に基づき製造することもできる。Ｌ－システインの誘導体としては、Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン、Ｌ－ホモシステイン、Ｌ－システイン酸、Ｌ－ホモシステイン酸、Ｌ－システインスルフィン酸、Ｓ－スルフィノー－Ｌ－システイン、Ｓ－スルホ－Ｌ－システイン、シスチン（システインの二量体）などを挙げる事ができる。また、Ｌ－システインおよびその誘導体の塩としては、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等を挙げる事ができる。本発明においては、Ｌ－システイン、その誘導体またはそれらの塩としては、Ｌ－システインが好ましい。

本発明にかかるＬ－アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩も、公知の化合物であり、その入手方法としては、市販品を用いてもよく、また公知の方法に基づき製造することもできる。Ｌ－アスコルビン酸およびその誘導体の塩としては、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等を挙げる事ができる。Ｌ－アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩としては、Ｌ－アスコルビン酸；Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム、Ｌ－アスコルビン酸マグネシウム、Ｌ－アスコルビン酸カリウム、Ｌ－アスコルビン酸カルシウム等のＬ－アスコルビン酸塩；Ｌ－アスコルビン酸モノステアレート、Ｌ－アスコルビン酸モノパルミテート、Ｌ－アスコルビン酸モノオレエート等のアスコルビン酸モノアルキルまたはモノアルケニルエステル類；Ｌ－アスコルビン酸ジステアレート、Ｌ－アスコルビン酸ジパルミテート、Ｌ－アスコルビン酸ジオレエート等のＬ－アスコルビン酸ジアルキルまたはジアルケニルエステル類；Ｌ－アスコルビン酸トリステアレート、Ｌ－アスコルビン酸トリパルミテート、Ｌ－アスコルビン酸トリオレエート等のＬ－アスコルビン酸トリアルキルまたはトリアルケニルエステル類；Ｌ－アスコルビル硫酸、Ｌ－アス

コルビル硫酸ナトリウム、L-アスコルビル硫酸カリウム、L-アスコルビル硫酸マグネシウム、L-アスコルビル硫酸カルシウム等のL-アスコルビン酸硫酸エステル類；L-アスコルビルリン酸、L-アスコルビルリン酸ナトリウム、L-アスコルビルリン酸カリウム、L-アスコルビルリン酸マグネシウム、L-アスコルビルリン酸カルシウム等のL-アスコルビン酸リン酸エステル類など；L-アスコルビン酸グリコシド等のアスコルビン酸配糖体などを挙げることができる。本発明においては、L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩としては、L-アスコルビン酸が好ましい。

本発明の美白用組成物（美白剤）は、シミ、そばかす、日やけ、色黒やステロイド等の薬物による皮膚の黒化症などの色素沈着症の予防および／または治療を目的としている者に投与するものである。

本発明の組成物には、さらに公知の美白効果を示す成分や美白効果を増強する成分を加えてもよい。これらの成分としては、例えば、パントテン酸、その誘導体またはそれらの塩（パントテン酸；パントテン酸ナトリウム、パントテン酸カルシウム等のパントテン酸塩；パンテテイン、パンテチン、ホスホパンテテインなど）、ハイドロキノンまたはその誘導体（ハイドロキノン；ハイドロキノン- β -D-グルコース（アルブチン）等のハイドロキノン配糖体など）、グルコサミンまたはその誘導体（グルコサミン；アセチルグルコサミン等のグルコサミンエステル類；グルコサミンメチルエーテル等のグルコサミンエーテル類など）、ヒノキチオールまたはその誘導体（ヒノキチオール；ヒノキチオールグルコシド等のヒノキチオール配糖体など）、アゼライン酸、その誘導体またはそれらの塩（アゼライン酸；アゼライン酸モノアルキルエステル等のアゼライン酸モノエステル類；アゼライン酸ジアルキルエステル等のアゼライン酸ジエステル類など）、トコフェロール類（ α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロールなど）、ユビキノン類（コエンザイムQ₆（C₆Q₆）、コエンザイムQ₇（C₇Q₇）、コエンザイムQ₈（C₈Q₈）、コエンザイムQ₉（C₉Q₉）、コエンザイムQ₁₀（C

○Q₁₀) など)、カロチン類(カロテン、ルテイン、ビオラキサンチン、スピリロキサンチン、スフェロイデンなど)、フラボン類(フラボン、アピゲニン、ルテオリンおよびこれらの配糖体など)、イソフラボンまたはその誘導体(イソフラボン;イソフラボン配糖体など)、フラバノンまたはその誘導体(ナリンゲニン、エリオジクチオール、ナリンギンなど)、カテキン類(カテキン、カテキンガラート、ガロカテキンなど)、フラボノール類(ケンフェオール、クエルセチン、ミリセチンおよびこれらの配糖体など)、グリチルリチン酸、その誘導体またはそれらの塩(グリチルリチン酸;グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等のグリチルリチン酸塩など)、グリチルレチン酸、その誘導体またはそれらの塩(グリチルレチン酸;グリチルレチン酸ステアシル等のグリチルリチン酸アルキルエステル類など)、コウジ酸、その誘導体またはそれらの塩(コウジ酸;コウジ酸モノブチレート、コウジ酸モノカプレート、コウジ酸モノパルミテート、コウジ酸モノステアレート等のコウジ酸モノアルキルエステル類;コウジ酸ジブチレート、コウジ酸ジパルミテート、コウジ酸ジステアレート、コウジ酸ジオレエート等のコウジ酸ジアルキルエステル類など)、エラグ酸、その誘導体またはそれらの塩(エラグ酸;エラグ酸テトラメチルエーテル等のエラグ酸エーテル類;エラグ酸テトラアセタート、エラグ酸テトラベンゾアート等のエラグ酸アシル誘導体など)、グルタチオン、その誘導体またはそれらの塩(グルタチオン;S-ラクトイルグルタチオン等のS-アシルグルタチオン類;N, S-ジオクタノイルグルタチオンジステアシル、N, S-ジパルミトイルグルタチオンジセチル等のN, S-ジアシルグルタチオンジエステル類など)、レゾルシノールまたはその誘導体(レゾルシノール;4-n-ブチルレゾルシノール、4-イソアミルレゾルシノール、4-シクロヘキシルレゾルシノール、5-メチルレゾルシノール等のアルキル化レゾルシノール;4-クロロレゾルシノール、4-ブromoレゾルシノール等のハロゲン化レゾルシノールなど)、グリコーゲン;ヨクイニン、ハマメリス、ユキノシタ、ジンコウ、チャ、イタドリ、メリ

ツサ、タイム、カワラヨモギ、セイヨウノコギリソウ、オトギリソウ、セイヨウオトギリ、シャクヤク、ボタン、スペインカンゾウ、カンゾウ、クワ、マグワ、シマグワ、クララ、ウワウルシ、ヘラヤハズ、ハリアミジ、ヒジキ、フシツナギ、イワヒゲ、ダルス、ヤナギモク（オオバモク）、エゾノネジモク、フシスジモク、イシモズク、モウセンゴケ、コモウセンゴケ、ラベンダー、オウレン、ハトムギ、イワナシ、アメリカイワナシ、パッション・フラワー、クダモノトケイ、ウォーターレモン、トケイソウ、月葉西番蓮、蛇王藤、杯葉西番蓮、ワイルドパンジー、ニオイスマイレ、スマイレ、コスミレ、ノジスマイレ、ニオイスマイレ、ツクシスマイレ、シロスマイレ、エゾノタチツボスマイレ、ネパールスマイレ、シロバナスマイレ、マルバケスマイレ、フキスマイレ、タチツボスマイレ、地草果、スマイレサイシン、ツボスマイレ、威霊仙、テッセン、カザグルマ、センニンソウ、杜仲、トゲミノマサキ、ツリバナ、アスパラガス、イブキトラノオ、エンドウ豆、エイジツ、オウゴン、オノニス、キイチゴ、クジン、ケイケットウ、ゴカヒ、サイシン、サンザシ、サンペンス、シラユリ、センブクカ、ソウハクヒ、大豆、茶、トウキ抽出物、糖蜜、ビャクレン、ブナノキ、ブドウ種子、フロデマニータ、ホップ、マイカイカ、モッカ、羅漢果、アロエ、アルテア、アルニカ、アシタバ、インチンコウ、イラクサ、ウコン、オウバク、カミツレ、キンギンカ、クレソン、コンフリー、サルビア、シコン、シソ、シラカバ、トウキンセンカ、ニワトコ、ホオウ、ムクロジ、レンゲソウ、ヨモギ、ユーカリ、ノイバラ、イチョウ、ヤシャジツ、ジコッピ、ミクロメルム ミヌツム (*Micromelum minutum*)、ミクロメルム プベセンス (*Micromelum pubescens*)、バハクジ、ボウカ、スズメウリ、ラズベリー、カキョクまたはそれらの抽出物；胎盤抽出物等を挙げることができるが、上記のもののみ限定されるべきものではない。これらの成分は1つのもののみを配合してもよく、また、2種以上のものを組み合わせて配合してもよい。本発明の美白用組成物（美白剤）には、公知の美白効果を示す成分や美白効果を増強する成分以外の

成分を、さらに加えてもよい。これら成分の配合量は、本発明の組成物の美白効果を損なわない限り、特に限定されない。

本発明の組成物は、経口的または非経口的に投与（服用）すればよい。経口的に投与する製剤（経口投与製剤）としては、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、液剤、トローチ剤、ゼリー剤等の剤形を挙げることができる。非経口的に投与する製剤（非経口投与製剤）としては、エキス剤、硬膏剤、酒精剤、座剤、懸濁剤、チンキ剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾール剤、点眼剤、注射剤等の剤形を挙げることができるが、非経口投与製剤としては、エキス剤、硬膏剤、酒精剤、懸濁剤、チンキ剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾール剤等の剤形が好ましい。また、本発明の美白用組成物は、ローション、クリーム、化粧水、乳液、フォーム剤、ファンデーション、パック剤、皮膚洗浄剤、シャンプー、リンス、コンディショナー等の化粧料組成物の形態とすることも可能である。

製剤化は、公知の製剤技術により行うことができ、製剤中には適当な製剤添加物を加えることができる。製剤添加物としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保湿（湿潤）剤、保存剤、溶剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味剤、甘味剤、色素、香料、噴射剤等を挙げることができ、製剤添加物は、本発明の効果を損なわない範囲で適宜選択して、適当量を加えればよい。

本発明の組成物における、(i) トラネキサム酸またはその塩と (ii) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩との配合比は、適宜検討を行い、適当な配合比を決めればよいが、重量比として、(i) : (ii) = 1 : 0.01 ~ 1.5 が好ましく、1 : 0.1 ~ 1.5 がさらに好ましく、1 : 0.32 が特に好ましい。また、(i) トラネキサム酸またはその塩、(ii) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩と (iii) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩との配合比は、適宜検討を行い、適当な配合比を決めればよいが、重量比として、(i) : (ii) : (iii) = 1 : 0.01

～15 : 0.01～60が好ましく、1 : 0.1～1.5 : 0.1～6がさらに好ましく、1 : 0.32 : 0.4が特に好ましい。

本発明の美白用組成物（美白剤）は、服用者の性別、年齢、症状、投与（服用）方法、投与（服用）回数、投与（服用）時期等により適宜検討を行い、適当な投与（服用）量を決めればよい。例えば、内服の場合、1日当たりトラネキサム酸またはその塩を50～2500mg投与（服用）するよう配合することが好ましく、400～2000mg投与（服用）するよう配合することがさらに好ましい。また、L-システイン、その誘導体またはそれらの塩は、1日当たり、30～750mg投与（服用）するよう配合することが好ましく、150～480mg投与（服用）するよう配合することがさらに好ましい。L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩は、1日当たり、50～3000mg投与（服用）するよう配合することが好ましく、300～2000mg投与（服用）するよう配合することがさらに好ましい。

本発明の組成物は、本発明に係る全成分を含む単一の製剤として製し、これを投与（服用）してもよいし、本発明に係る各成分を分けて別の製剤とし、それら製剤を同時または順次投与（服用）可能としたキット製剤としてもよい。

以下に、実施例を示して本発明をさらに説明するが、本発明はこれらのみに限定されるべきものではない。

1. 色素沈着抑制効果

1.1 試験方法

1.1.1 紫外線（UVB）照射時間の検討

6週齢の雌性Kw1 : A-1系褐色モルモット（SPF）を2匹用いて、紫外線（UVB）照射時間を検討した。すなわち、1匹のモルモットを腹位に固定し、背部正中線をはさんで左右対称に、2cm×2cmの正方形の紫外線照射部位を各3箇所の計6箇所設けた。紫外線照射部位以外を遮光し、SEランプ（波長250～350nm、FL20S・E、東芝製）5本を用いて40c

mの距離から紫外線（UVB）照射を行った。照射時間は4、6、8、10、12、14分とし、翌日照射部位の皮膚反応（紅斑の有無および程度）を観察した。

次に他の1匹のモルモットを用いて、皮膚反応がみられた最小時間と皮膚反応がみられなかった最大時間の間をさらに15秒間隔に照射時間を設定し、先と同様にして、8箇所の照射部位を設けた後、皮膚反応を観察して、本試験での紫外線（UVB）照射時間を11分30秒および11分45秒の2種に定めた。

1. 1. 2 試験検体

下記濃度になるように試験検体を注射用水に溶解させた。

検体（1）：コントロール（無添加）

検体（2）：トラネキサム酸37.5mg/ml

検体（3）：L-システイン12mg/ml

検体（4）：アスコルビン酸15mg/ml

検体（5）：トラネキサム酸37.5mg/ml + アスコルビン酸15mg/ml

検体（6）：トラネキサム酸37.5mg/ml + L-システイン12mg/ml

検体（7）：L-システイン12mg/ml + アスコルビン酸15mg/ml

検体（8）：トラネキサム酸37.5mg/ml + L-システイン12mg/ml + アスコルビン酸15mg/ml

1. 1. 3 紫外線照射

7週齢の雌性Kw1：A-1系褐色モルモット（SPF）5匹を1群にわけ、検討した。すなわち、紫外線照射日（検体投与開始日、2日目および4日目：紫外線照射回数計3回）に、固定板を用いてモルモットを腹位に固定し

た。モルモット背部正中線をはさんで左右どちらかの2 cm×2 cmの正方形1箇所を紫外線照射部位とし、紫外線照射部位以外は遮光した。SEランプ（波長250～350 nm、FL20S・E、東芝製）5本を用いて40 cmの距離から紫外線（UVB）を1群中2匹については、11分30秒間照射し、1群中3匹については、11分45秒間照射した。試験検体は、試験期間（14日間）中、1日2回経口投与した。投与液量は10 ml/kgとした。なお、紫外線照射日では紫外線照射後に、色素沈着の判定日は判定後に投与を行った。

1. 1. 4 色素沈着の判定

試験検体投与開始日の照射前および試験終了日に、照射部位を色差計（CR-300、ミノルタカメラ販売株式会社製）を用いてL値（明度）を測定し、 ΔL 値（観察日のL値－照射前のL値）を求めた。結果を表1に示した（ ΔL 値が大きいほど、効果が高いことを示す。）

表1

| | 開始日 | 試 験 終 了 日 | |
|-------|------------|------------|--------------|
| | L 値 | L 値 | ΔL 値 |
| 検体(1) | 61.79±1.33 | 54.68±1.20 | -7.10±1.45 |
| 検体(2) | 62.06±0.83 | 58.30±1.20 | -3.76±1.78* |
| 検体(3) | 62.83±1.55 | 59.52±3.10 | -3.32±1.70** |
| 検体(4) | 62.11±0.81 | 57.35±1.56 | -4.76±1.62* |
| 検体(5) | 62.07±0.96 | 58.62±2.93 | -3.45±2.28* |
| 検体(6) | 62.24±0.62 | 59.54±1.26 | -2.70±1.56** |
| 検体(7) | 62.68±1.03 | 56.18±2.06 | -6.50±1.65 |
| 検体(8) | 62.98±1.75 | 60.79±2.45 | -2.20±1.00** |

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs 検体 (1)

1. 2 結果

表 1 から明らかなように、本発明にかかる検体 (6) および (8) は優れた色素沈着抑制効果を示した。すなわち、トラネキサム酸単独投与群 (表中、検体 (2))、L-システイン単独投与群 (表中、検体 (3)) と比較して、トラネキサム酸およびL-システイン投与群 (表中、検体 (6)) は、優れた色素沈着抑制効果を示した。

また、色素沈着抑制効果がある程度予想されたL-システインおよびアスコルビン酸投与群 (表中、検体 (7)) は、予想外にも効果を示さず、むしろ、色素沈着を促進する効果を示した。このことは、L-システイン単独投与群 (表中、検体 (3)) およびアスコルビン酸単独投与群 (表中、検体 (4)) との結果を比較すれば明らかである。

一方、L-システイン、アスコルビン酸にさらにトラネキサム酸を投与した群 (表中、検体 (8)) は、検体 (7) 投与群の色素沈着促進を色素沈着抑制に転じただけにとどまらず、極めて優れた色素沈着抑制効果を示した。

2. 製剤例

2. 1 錠剤

以下の組成 (1 日量として 6 錠) で、常法により錠剤を製造した。

| | |
|--------------------|-------------|
| トラネキサム酸 | 1 5 0 0 m g |
| L-システイン | 2 4 0 m g |
| 結晶セルロース | 1 0 0 m g |
| トウモロコシデンプン | 4 0 m g |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 5 0 m g |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 3 0 m g |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 0 m g |

| | |
|------------------------|------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 | 60mg |
| マクロゴール 6000 | 12mg |
| タルク | 10mg |
| 酸化チタン | 18mg |

2. 2 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

| | |
|------------------------|-------|
| トラネキサム酸 | 750mg |
| Ｌ－システイン | 240mg |
| Ｌ－アスコルビン酸 | 300mg |
| 結晶セルロース | 200mg |
| トウモロコシデンプン | 100mg |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 90mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 30mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 25mg |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 | 80mg |
| マクロゴール 6000 | 16mg |
| タルク | 14mg |
| 酸化チタン | 24mg |

2. 3 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

| | |
|-------------------|-------|
| トラネキサム酸 | 750mg |
| Ｌ－システイン | 160mg |
| Ｌ－アスコルビン酸 | 300mg |
| α －トコフェロール | 300mg |
| 結晶セルロース | 170mg |

| | |
|------------------------|-------|
| トウモロコシデンプン | 200mg |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 70mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 30mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 20mg |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 | 60mg |
| マクロゴール 6000 | 12mg |
| タルク | 10mg |
| 酸化チタン | 18mg |

2. 4 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

| | |
|------------------------|--------|
| トラネキサム酸 | 1000mg |
| Ｌ－システイン | 480mg |
| Ｌ－アスコルビン酸 | 600mg |
| 塩酸ピリドキシン | 100mg |
| リボフラビン | 30mg |
| 結晶セルロース | 200mg |
| トウモロコシデンプン | 950mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 50mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 25mg |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 | 75mg |
| マクロゴール 6000 | 15mg |
| タルク | 11.5mg |
| 酸化チタン | 22.5mg |

2. 5 液剤

以下の組成（1日量として100ml）で、常法により液剤を製造した。

| | |
|-----------|-------------|
| トラネキサム酸 | 1 0 0 0 m g |
| L-システイン | 2 4 0 m g |
| 桂枝茯苓丸エキス | 3 7 5 0 m g |
| ソルビトール | 3 0 0 0 m g |
| クエン酸 | 1 0 0 m g |
| クエン酸ナトリウム | 3 0 m g |
| 香料 | 適量 |
| 精製水 | 1 0 0 m l |

2. 6 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

| | |
|---------------------------|-------------|
| トラネキサム酸 | 1 0 0 0 m g |
| L-システイン | 2 4 0 m g |
| カミツレ | 6 0 0 m g |
| ウワウルシ | 3 0 0 m g |
| 結晶セルロース | 2 0 0 m g |
| トウモロコシデンプン | 1 6 5 m g |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 5 0 m g |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 5 m g |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0 | 7 5 m g |
| マクロゴール 6 0 0 0 | 1 5 m g |
| タルク | 1 1. 5 m g |
| 酸化チタン | 2 2. 5 m g |

2. 7 錠剤

以下の組成（1日量として6錠）で、常法により錠剤を製造した。

| | |
|---------|-------------|
| トラネキサム酸 | 1 0 0 0 m g |
|---------|-------------|

| | |
|---------------------------|-----------|
| Ｌ－システイン | 2 4 0 m g |
| セラミド | 2 0 m g |
| 結晶セルロース | 1 5 0 m g |
| トウモロコシデンプン | 1 4 5 m g |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2 5 m g |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 0 m g |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0 | 4 2 m g |
| マクロゴール 6 0 0 0 | 7 m g |
| タルク | 1 6 8 m g |
| 酸化チタン | 7 m g |
| 白糖 | 6 6 0 m g |
| アラビアゴム | 1 7 m g |
| 沈降炭酸カルシウム | 1 5 0 m g |

2. 8 錠剤

以下の組成（１日量として６錠）で、常法により錠剤を製造した。

| | |
|---------------------------|-------------|
| トラネキサム酸 | 1 0 0 0 m g |
| Ｌ－システイン | 4 8 0 m g |
| フラバンジェノール | 3 0 m g |
| コラーゲン | 1 0 0 0 m g |
| 結晶セルロース | 2 0 3 m g |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 7 0 m g |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 5 0 m g |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 7 m g |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0 | 8 0 m g |
| マクロゴール 6 0 0 0 | 1 6 m g |
| タルク | 1 4 m g |

酸化チタン

24 mg

2. 9 バニシングクリーム

以下の組成で、常法によりバニシングクリーム（100 g）を製造した。

| | |
|----------------------|-------|
| (A) ポリソルベート60 | 1 g |
| テトラオレイン酸POE（60）ソルビット | 0.5 g |
| モノステアリン酸グリセリル（自己乳化型） | 1.0 g |
| パルミチン酸セチル | 4.0 g |
| パラフィンワックス（135° F） | 3.0 g |
| ステアリン酸 | 8.0 g |
| ベヘニルアルコール | 2.0 g |
| イソオクタン酸セチル | 6.0 g |
| ブチルパラベン | 0.1 g |
| (B) メチルパラベン | 0.1 g |
| 2%水酸化ナトリウム水溶液 | 4.0 g |
| 1, 3-ブチレングリコール | 7.0 g |
| トラネキサム酸 | 1.0 g |
| L-システイン | 1.0 g |
| 精製水 | 残余 |

2. 10 乳液

以下の組成で、常法により乳液（100 g）を製造した。

| | |
|----------------------|-------|
| (A) ポリソルベート60 | 1 g |
| テトラオレイン酸POE（60）ソルビット | 0.5 g |
| モノステアリン酸グリセリル（親油型） | 1.0 g |
| ステアリン酸 | 0.5 g |
| ベヘニルアルコール | 0.5 g |

| | |
|----------------------|---------|
| 流動パラフィン | 4. 0 g |
| トリ 2-エチルヘキサン酸グリセリル | 4. 0 g |
| イソオクタン酸セチル | 2. 0 g |
| ブチルパラベン | 0. 1 g |
| (B) メチルパラベン | 0. 1 g |
| カルボキシビニルポリマー (1%水溶液) | 5. 0 g |
| 1, 3-ブチレングリコール | 5. 0 g |
| トラネキサム酸 | 1. 0 g |
| L-システイン | 1. 0 g |
| L-アスコルビルリン酸マグネシウム | 1. 0 g |
| 精製水で | 90. 0 g |
| (C) 1%水酸化ナトリウム水溶液 | 2. 5 g |
| 精製水 | 7. 5 g |
| (D) 香料 | 適量 |

2. 1. 1 ローション剤

以下の組成で、常法によりローション剤 (100 g) を製造した。

| | |
|---------------------|---------|
| (A) POE (60) 硬化ヒマシ油 | 1. 0 g |
| 香料 | 適量 |
| エタノール | 15. 0 g |
| メチルパラベン | 0. 1 g |
| (B) クエン酸 | 0. 1 g |
| クエン酸ナトリウム | 0. 3 g |
| 1, 3-ブチレングリコール | 4. 0 g |
| トラネキサム酸 | 1. 0 g |
| L-システイン | 1. 0 g |
| L-アスコルビルリン酸マグネシウム | 1. 0 g |

精製水

残余

産業上の利用可能性

本発明の組成物は、優れたメラニン色素沈着抑制効果を示した。したがって、本発明の組成物は、美白用組成物（美白剤）として、また、シミ、そばかす、日やけ、色黒やステロイド等の薬物による皮膚の黒化症などの色素沈着症の予防および／または治療用組成物として有用なものである。

請 求 の 範 囲

1. (i) トラネキサム酸またはその塩、および (i i) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。
2. 1日当たりの投与（服用）量として、(i) トラネキサム酸またはその塩を50～2500mg、および (i i) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩を30～750mg含有する組成物。
3. トラネキサム酸およびL-システインを含有する組成物。
4. 1日当たりの投与（服用）量として、トラネキサム酸を50～2500mg、およびL-システインを30～750mg含有する組成物。
5. (i) トラネキサム酸またはその塩、(i i) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩、および (i i i) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を含有する組成物。
6. 1日当たりの投与（服用）量として、(i) トラネキサム酸またはその塩を50～2500mg、(i i) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩を30～750mg、および (i i i) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を50～3000mg含有する組成物。
7. トラネキサム酸、L-システインおよびL-アスコルビン酸を含有する組成物。

8. 1日当たりの投与（服用）量として、トラネキサム酸を50～2500mg、L-システインを30～750mg、およびL-アスコルビン酸を50～3000mg含有する組成物。

9. 美白用である請求の範囲1～8のいずれか1項記載の組成物。

10. 色素沈着症の予防および／または治療用である請求の範囲1～8のいずれか1項記載の組成物。

11. 剤形が経口投与製剤である請求の範囲1～10のいずれか1項記載の組成物。

12. (i) トラネキサム酸またはその塩、および(ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩を投与することを特徴とする美白方法。

13. (i) トラネキサム酸またはその塩、および(ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩を投与することを特徴とする色素沈着症の処置方法。

14. (i) トラネキサム酸またはその塩、(ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩、および(iii) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を投与することを特徴とする美白方法。

15. (i) トラネキサム酸またはその塩、(ii) L-システイン、その誘導体またはそれらの塩、および(iii) L-アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩を投与することを特徴とする色素沈着症の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/17050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/196, 31/198, 31/375, 9/08, 9/20, 7/00, 7/48,
A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/196, 31/198, 31/375, 9/08, 9/20, 7/00, 7/48,
A61P17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | CA 2086565 A (S.S. PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 01 July, 1994 (01.07.94), Particularly, Claims; page 1, lines 14 to 15 & JP 4-243825 A 31 August, 1992 (31.08.92), Claim 1; Par. No. [0002] | 1-11 |
| Y | JP 6-80564 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 22 March, 1994 (22.03.94), (Family: none) | 1-11 |
| X | EP 1002515 A1 (SHISEIDO CO., LTD.), 24 May, 2000 (24.05.00), Claim 1; Par. No. [0002] & JP 2000-53529 A 22 February, 2000 (22.02.00), Claim 1; Par. No. [0002] | 1-10 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
03 February, 2004 (03.02.04)

Date of mailing of the international search report
24 February, 2004 (24.02.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17050

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | JP 11-92326 A (SHISEIDO CO., LTD.), 06 April, 1999 (06.04.99), Claim 1; Par. No. [0003] (Family: none) | 1-10 |
| Y | JP 54-138130 A (Yugen Kaisha Kiguchi), 26 October, 1979 (26.10.79), Particularly, page 1, right column, lines 8 to 10; page 2, upper left column, lines 14 to 19 (Family: none) | 1-11 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17050

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12-15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claims 12-15 pertains to methods for treatment of a human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17050

<Subject of search>

Claims 1, 2, 5 and 6 recite as an active ingredient "derivatives" which comprehend a vast plurality of compounds. However, only a slight proportion of the claimed compounds are disclosed within the meaning of PCT Article 5. Consequently, it appears that the satisfactory support by the disclosure within the meaning of PCT Article 6 is lacked.

Therefore, the search has been conducted only on the matter disclosed in and supported by the description, that is, compounds having concretely been described in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/196, 31/198, 31/375, 9/08, 9/20, 7/00, 7/48,
A61P17/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/196, 31/198, 31/375, 9/08, 9/20, 7/00, 7/48,
A61P17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | CA 2086565 A (S. S. PHARMACEUTICAL CO., LTD.,) 1994. 07. 01, 特 にclaim、第1頁第14-15行 & JP 4-243825 A 1992. 08. 31, 請求 項1、段落番号【0002】 | 1-11 |
| Y | JP 6-80564 A (明治製菓株式会社) 1994. 03. 22, (ファミリーな し) | 1-11 |
| X | EP 1002515 A1 (SHISEIDO COMPANY LIMITED) 2000. 05. 24, Claim 1、段落番号【0002】 & JP 2000-53529 A 2000. 02. 22, 請求項1、 段落番号【0002】 | 1-10 |

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 02. 2004

国際調査報告の発送日

24. 2. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4 P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | JP 11-92326 A (株式会社資生堂) 1999.04:06, 請求項1、段落番号【0003】、(ファミリーなし) | 1-10 |
| Y | JP 54-138130 A (有限会社きぐち) 1979.10.26, 特に、第1頁右欄第8-10行、第2頁左上欄第14-19行、(ファミリーなし) | 1-11 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12-15 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 12-15 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

クレーム1, 2, 5, 6は、有効成分として、「誘導体」という非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわち、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて行った。